Dott. G. COSTANTINI

IL

Sarcoma primitivo del pancreas

ROMA

TIPOGRAFIA DEL SENATO

1912

Dott. G. COSTANTINI

IL
Sarcoma primitivo del pancreas

ROMA
TIPOGRAFIA DEL SENATO
—
1912

ISTIT. DI ANAT. PATOLOGICA DELLA R. UNIV. DI BOLOGNA
DIRETTO DAL PROF. G. MARTINOTTI

Dott. G. COSTANTINI
ASSISTENTE

Il sarcoma primitivo del pancreas.

Delle varie affezioni del pancreas, il sarcoma è tra le più rare, sia in forma primitiva, sia in forma secondaria. Il numero dei casi finora noti è così scarso che assai difficilmente si riesce ad uno studio completo e sintetico di questa forma morbosa, la quale, a dir vero, è così poco entrata nel dominio delle cognizioni comuni che molti dei trattati di patologia non fanno alcun cenno di tale affezione.

Alcuni di questi casi furono studiati quasi esclusivamente dal lato anatomico, talvolta come reperto accidentale di autopsia, altri furono studiati anche clinicamente; ma da questo punto di vista le nozioni sono così incerte che io credo non vi sia finora alcun dato per poter differenziare e riconoscere questa forma da altre consimili.

In uno dei migliori e più recenti lavori su questo argomento, pubblicato dallo Schirokogoroff [1], sono stati raccolti circa 24 casi di tale neoplasia. Cercando attentamente nella letteratura, io sono riuscito a rintracciare un numero circa doppio di casi, nè oserei affermare - data oggi la estrema difficoltà delle ricerche bibliografiche - che nessun altro caso sia sfuggito alla mia osservazione.

Bisogna però subito dire che alcuni di essi non possono sottrarsi alla critica. Da questo gruppo - come già feci osservare per i sarcomi primitivi del fegato [2] - è necessario eliminarne parecchi, o perchè furono studiati soltanto dal punto di vista clinico, e quindi non si può affermare se essi fossero o no primitivi, o perchè la diagnosi di sarcoma è discutibile, ovvero infine perchè, appartenendo alcuni alla classe dei tumori cosidetti endoteliali, non si può a buon diritto farli rientrare

nella grande categoria dei sarcomi, tanto più che è tuttora discussa la natura delle sopradette neoplasie.

In ogni modo, in questi ultimi anni specialmente, è venuto alla luce un discreto numero di sarcomi primitivi del pancreas, dopo che alcuni autori richiamarono l'attenzione su questa rara forma neoplastica, e non è improbabile che in avvenire, se si istituiranno ricerche sistematiche più precise ed accurate, il numero di tali casi sarà di molto aumentato.

1868. – Il caso descritto da Paulicki [3] si ritiene dalla maggior parte degli autori come il caso più antico noto nella letteratura, sebbene già il Litten avesse emesso il dubbio che si trattasse di una forma tubercolare.

Il Paulicki avrebbe osservato nel cadavere di un bambino, affetto da tubercolosi polmonare e intestinale, un sarcoma del pancreas a piccole cellule. Certo è difficile poter decidere oggi quale fosse la lesione del pancreas, ma il sospetto che anche il pancreas fosse colpito da processo tubercolare è anche in parte giustificato.

1874. – Segue poi per ordine di data il caso di Lépine e Cornil [4]; ma anche questo non va esente dalla critica, data la grande quantità di localizzazioni del processo neoplastico. In un uomo di 62 anni che era malato da 11 mesi e che aveva sofferto per sette mesi di vomito ostinato, essi trovarono all'autopsia la testa del pancreas molto ingrossata, la piccola curvatura dello stomaco scomparsa, il piloro ispessito, il lume di questo ristretto e piccoli nodi metastasici di colorito biancastro in entrambi i reni. Microscopicamente si trattava di un neoplasma costituito di elementi di aspetto linfoide compresi in uno stroma alveolare (linfosarcoma).

1876. – Anche il caso di Isham [5] si presenta assai dubbio. L'A. trovò alla sezione un sarcoma a cellule fusate del peso di 25 libbre. Non fu potuto constatare con sicurezza la sede del tumore; però egli pensa che il pancreas sia stato il punto di partenza.

1879. – Le stesse incertezze esistono per il caso descritto da Chvostek [6], il quale osservò un sarcoma nel pancreas e nei reni con molte metastasi negli altri organi; ma non è dimostrato se fosse primitivo, ovvero secondario.

1883. – Il Machado di Lisbona [7] riporta un caso studiato clinicamente e dal punto di vista anatomico. Si trattava di un uomo che da sei mesi accusava dolori all'epigastrio, con colorito itterico, feci argillose, urina acajou, con pigmenti biliari. All'autopsia fu riscontrato un tumore della dimensione di un uovo di gallina, avente sede nella testa del pancreas con metastasi nei gangli vicini: istologicamente si trattava di un sarcoma encefaloide. Non furono esaminate convenientemente le urine per la ricerca dello zucchero.

1886. – Il casod i Mayo, riportato da Senn [8], si riferisce ad un uomo di 35 anni, ammalato da otto mesi, che presentava disturbi digestivi ed anemia di alto grado. La sezione mostrò il pancreas fortemente ingrandito, di consistenza cartilaginea, con

varî nodi che istologicamente furono giudicati sarcomi midollari. In questo caso anche il piloro era preso dal tumore e ristretto, sicchè credo non si possa escludere la origine primitiva dallo stomaco.

1888. – Anche il Litten [9] descrive in un bambino di 4 anni un sarcoma primitivo del pancreas. La malattia aveva avuto un decorso di poche settimane ed alla sezione si riscontrò tutto l'addome invaso da una formazione neoplastica, che istologicamente fu ritenuta un sarcoma a piccole cellule aventi molta simiglianza con un linfosarcoma. L'A. ritenne il pancreas come punto di origine; ma giustamente il Frohwein [10] mette in dubbio questa origine, poichè, data l'apparenza di un linfosarcoma, dato il fatto, chiaramente espresso dal Litten stesso, che il pancreas sebbene ingrandito, tuttavia aveva conservato la sua normale disposizione acinosa pur contenendo elementi neoplastici, è inclinato a credere che l'origine di questo caso sia da riportarsi alle glandole linfatiche retroperitoneali con successiva infiltrazione del pancreas.

1890. – Nimier [11] riporta un caso osservato all'atto operatorio dal Briggs [12] in una donna di 45 anni.

All'apertura della cavità addominale si trovò un tumore avente rapporto colla coda del pancreas. La donna guarì e all'esame microscopico si trovò un sarcoma con vecchie cisti idatidee.

Nel resoconto di una seduta della Società Patologica Londinese dello stesso anno si parla brevemente di un caso di sarcoma primitivo del pancreas, riferito da Sidney Martin [13].

1891. – Neve [14] descrisse un caso di linfosarcoma del pancreas, che aveva oltrepassato il piloro e il Routier [15] comunicò alla Società Chirurgica di Parigi, con dimostrazione di preparati, un linfosarcoma ganglionare che si era sviluppato primitivamente nella coda del pancreas. Data la struttura linfosarcomatosa, non è improbabile che in questi due casi il tumore abbia avuto origine dai gangli linfatici peripancreatici con diffusione secondaria al tessuto del pancreas.

1894. – Segue il caso di Michelsohn [16], il quale è alquanto più complesso degli altri per l'associazione del sarcoma col cancro; si trattava cioè di un cosidetto tumore misto (Mischgeschwulst) del pancreas. Alla sezione di un vecchio di 68 anni si riscontrò nella testa del pancreas un tumore grosso come un pugno, rotondeggiante, di consistenza dura, avviluppato di tessuto adiposo. Al taglio il tumore si presentava di colorito giallo–biancastro, o giallo–rossastro, e presentava cavità ripiene di tessuto necrotico, tanto che non era possibile riconoscere la struttura della glandola. La parte mediana e la coda del pancreas erano sparse di grande quantità di grasso, ma la struttura glandolare era riconoscibile: qua e là si notavano nodi della grandezza di una nocciuola e di consistenza dura. Esistevano metastasi nel peritoneo parietale, nel grande omento, nel diaframma, nella milza e nel fegato. Istologicamente fu riscontrata una proliferazione epiteliale atipica, alla quale era legata una «degenerazione sarcomatosa maligna» del tessuto connettivo, per cui l'A. ritiene che a questo neoplasma convenga il nome di carcinoma sarcomatode o di sarcoma carcinomatode.

Il caso di Schueler [17], che fu più tardi descritto di nuovo dal Bandelier [18], venne studiato, oltrechè dal lato anatomo–patologico, anche dal punto di vista clinico.

Si trattava di un uomo di 38 anni alcoolizzato, il quale aveva avuto clinicamente i sintomi di una gastrite cronica.

All' autopsia fu riscontrato sotto lo stomaco un grosso tumore cistico, contenente nel suo interno circa due litri di liquido nerastro. L' arteria pancreatica era erosa, nella testa del pancreas esistevano alcune masse neoplastiche della grandezza di una nocciuola, ricche di sangue e molli; in corrispondenza della coda del pancreas furono trovate masse neoplastiche della grandezza di un uovo di oca. Esistevano metastasi nella pleura destra e sinistra, nella terza e quinta vertebra dorsale e nella terza, quarta, quinta costola. Dal punto di vista microscopico si constatò un sarcoma a grandi cellule fusate. L'A. ammette che dai sintomi clinici non si potè dedurre quale fosse la sede primitiva del tumore e dal punto di vista anatomopatologico, - aggiungerò io, - non si può escludere la localizzazione primitiva nelle vertebre, dove il sarcoma è molto più frequente di quello che non sia nel pancreas. Il Blind [19] riferì nello stesso anno alla Società Anatomica di Parigi il caso di un vecchio di 74 anni entrato all' ospedale in coma e morto l' indomani. All' autopsia si notò che la coda del pancreas era la sede di un tumore bruniccio, della grandezza di un arancio, e duro; la testa del pancreas non presentava nulla di notevole. Il fegato era seminato alla superficie e nell' interno da numerosi noduli, il cui volume variava da quello di un grano di miglio a quello di un mandarino. All' esame istologico del pancreas si trovò un tessuto connettivo abbondante, disseminato di focolai irregolari e di cellule irregolari talora rotonde, altre volte giganti, e, malgrado la rarità del fatto, egli ritenne trattarsi di un sarcoma primitivo della coda del pancreas. Pilliet confermò la diagnosi.

1895. - Nel 24° Congresso della Società Tedesca di Chirurgia, Krönlein [20] comunicò un caso studiato clinicamente, all' atto operatorio e al tavolo anatomico. Si trattava di una donna di 63 anni che presentava al di sopra dell'ombelico un tumore assai voluminoso e duro. L'A., che aveva fatta la diagnosi di carcinoma del piloro, operò la donna, ma riscontrò invece un tumore del pancreas sviluppato specialmente al livello della testa. Questo tumore fu estirpato. Alla fine dell' operazione fu tagliata fra due legature una arteria del calibro della radiale. La donna morì dopo una settimana di peritonite. All' autopsia fu trovata gangrena di una porzione estesa del colon trasverso, prodotta dalla legatura dell' arteria sopracitata (arteria colica media) e all' esame istologico del tumore si riscontrò - e la diagnosi riconfermata dal Ribbert - un angiosarcoma.

Dieckhoff [21] riporta brevemente un caso osservato dal Lubarsch, riguardante un angiosarcoma primitivo della testa del pancreas della grandezza di una noce.

Ehrmann [22] descrisse un sarcoma primitivo del pancreas a cellule rotonde con metastasi nel fegato e nella pleura.

Il caso di Aldor [23] va preso con molte riserve. In un uomo di 45 anni che da cinque mesi aveva forti dolori all' ipocondrio sinistro e febbre si riscontrò all' autopsia che il pancreas era sede di un tumore irregolare della grandezza di un pugno: esso era fortemente aderente alla milza, al duodeno ed allo stomaco: nel mezzo del fondo di questo si trovò un' apertura della grandezza di una mela. Istologicamente

si trattava di un sarcoma midollare. Non è improbabile quindi che il nodo primitivo esistesse nello stomaco dal quale poi il neoplasma si diffuse nel pancreas.

1897. - Nel caso di Fröhwein (l. c.) si trattava di un uomo di 65 anni che presentava i sintomi di una cisti pancreatica. L'individuo fu operato e fu infatti trovata una cisti da cui fuoriuscì un litro di liquido sieroso con fiocchi di fibrina. All'autopsia si riscontrò una neoplasia del pancreas che misurava 28 cm. di lunghezza, 21 cm. di larghezza e uno spessore di 12 cm. con metastasi nel peritoneo e nel mesentere. Istologicamente fu giudicato un sarcoma a cellule fusate.

1898-1899. - Seguono per ordine di data i casi di H. W. Greene [24], di St. Possa [25], di R. Tsunoda [26]; ma io non ho potuto consultarli nell'originale, nè ho trovato recensioni dei loro lavori.

Notevole è il caso descritto da Churton [27] in un uomo di 54 anni che presentava abbondante glicosuria: anatomicamente fu riscontrato il pancrcas notevolmente ingrandito; al taglio la sua struttura appariva alquanto omogenea e bianchiccia e senza la solita fine lobulazione. Microscopicamente si notò che il tessuto connettivo era infiltrato da molte cellule rotonde sarcomatose; anche i lobuli erano invasi ed in parecchi di essi il normale epitelio era rimpiazzato da cellule sarcomatose. Anche nel fegato esistevano diversi nodi neoplastici sferici. Notevoli aderenze si riscontrarono fra il pancreas, la milza ed il rene sinistro.

Sono noti poi i due casi descritti dal Piccoli [28], sebbene stando a quanto riferisce e commenta il Borrmann [29] questi due casi debbono considerarsi come carcinomi di cui uno per giunta sarebbe secondario del pancreas.

Nel primo caso si tratta di un uomo di 50 anni. Nella testa del pancreas furono trovati tre nodi neoplastici della grandezza di un pisello fino ad una noce, con metastasi nel fegato e nella papilla di Vater; istologicamente esso aveva l'aspetto di un «sarcoma alveolare a cellule rotonde le quali erano disposte in uno stroma connettivale». Ma il Borrmann giustamente osserva che l'A. non dice affatto quali dei noduli pancreatici fosse il primitivo, quali fossero i noduli secondari; essi invece davano l'impressione di essere metastatici, e d'altra parte dalla descrizione microscopica non risulta chiara la natura del sarcoma, sicchè l'opinione del Borrmann è che si trattasse di un carcinoma del dotto coledoco in vicinanza della papilla di Vater con metastasi nel pancreas e nel fegato.

Il secondo caso si riferisce ad una donna di 48 anni in cui la testa del pancreas era invasa da una massa neoplastica dura, cresciuta vicino al dotto di Wirsung, con noduli metastatici nel tessuto pancreatico e nel fegato. Istologicamente fu giudicato un sarcoma a cellule rotonde, con cellule polimorfe e giganti. Ma veramente la descrizione è assai incompleta, tanto che il Borrmann ritiene si tratti piuttosto di uno scirro della testa del pancreas con noduli metastatici. Anche il Kahlden [30], riferendo questo lavoro nel «Centralblatt f. allg. Path. u. path. Anat.», afferma che si trattava in entrambi i casi di carcinoma.

1900. - Manuilow [31] riferì brevemente alla Società medica di Pietroburgo un tumore del pancreas che istologicamente era rappresentato da un sarcoma a cellule fusate.

Così pure il Preobrashenski [32] descrisse nello stesso anno un caso di sarcoma del pancreas con metastasi nei muscoli del cuore.

Italia [33] ha studiato un caso dal punto di vista clinico e anatomo–patologico. Si trattava di un uomo di 70 anni con ittero ascito e scarso diabete. Macroscopicamente si riscontrò un tumore della testa del pancreas della grandezza di un arancio, di superficie liscia e dura, a forma sferica, elastica al tatto. Furono riscontrati molti noduli nel fegato, alcuni della grandezza di una noce, altri più piccoli, altri della grandezza di un cece. Istologicamente fu diagnosticato un sarcoma parvocellulare: nel fegato esisteveno elementi rotondi grandissimi come cellule ganglionari con uno o più nuclei in ipercromatolisi.

L'A. riferendosi solo ad altri sei casi riscontrati nella letteratura fa seguire alcune osservazioni che valgono – secondo lui – a differenziare il sarcoma dal cancro del pancreas. Il decorso è più rapido nel sarcoma che negli epiteliomi, nei primi la superficie è liscia, negli altri bernoccoluta; le metastasi sono più rapide nel cancro, e sono per lo più ghiandolari, mentre queste non si verificano mai nel sarcoma. Per giunta il liquido ascitico è scarso nel cancro, abbondante nel sarcoma per piletrombosi.

1901 – Malcolm [34] riporta un caso studiato clinicamente ed anatomicamente. Si trattava di una bambina di 4 anni che l'A. aveva operato d'urgenza. Durante l'operazione asportò una massa neoplastica intimamente connessa con la coda del pancreas che fu pure asportato. La bambina morì. All'autopsia fu trovata una neoplasia nell'omento gastro-epatico e all'intorno della vena porta fortemente distesa. L'esame istologico praticato da Shattock dimostrò un fibrosarcoma. L'A. ammette l'origine dal pancreas.

Boid [35] riferisce di un caso di sarcoma del pancreas in un individuo di 47 anni. La neoplasia si era rapidamente sviluppata determinando la cachessia dell'infermo. Il tumore aveva contratto aderenze con tutti gli organi vicini senza metastasi. L'assorbimento delle ptomaine – secondo l'A. – aveva prodotto una splenite cronica e lesioni epatiche in parte parenchimatose, in parte interstiziali.

1902 – Rossi [36] nel XVI Congresso della Società italiana di chirurgia riportò un caso puramente clinico di sarcoma del corpo del pancreas in una donna di 48 anni; il tumore fu estirpato, la donna guarì, ma dopo 5 mesi si ebbero metastasi.

Schnaper [37] nello stesso anno presentò alla Società medica di New York un caso di sarcoma primitivo del pancreas. Non fu trovato diabete, nè tendenza alla glicosuria, sebbene per più mesi la maggior parte del tessuto pancreatico fosse infiltrato dal sarcoma.

Anche il Kakels [38] che ha raccolto 21 casi di questa affezione, riporta una osservazione personale riguardante un uomo di 50 anni che aveva avuto dolori all'epigastrio ed all'ipocondrio sinistro. Non esisteva nè ittero nè ascite. Il tumore si palpava al disotto delle costole di sinistra ed era leggermente mobile. Fu fatta diagnosi di sarcoma del rene e l'individuo fu operato, ma si constatò il rene sano, e la presenza di un tumore inoperabile nella coda del pancreas. All'autopsia si riconfermò questo giudizio e istologicamente fu diagnosticato un sarcoma a piccole cellule, con scarse emorragie.

Allo stesso anno appartiene il caso del giapponese Horiye [39] presentato alla Società medica di Tokio, ma non ho potuto consultarne il lavoro.

Il caso di Oliari [40] fu studiato anche esso clinicamente ed al tavolo anatomico. In una donna di 46 anni che da un anno aveva dispnea, cardiopalmo, itterizia, vomito, feci cretacee, dolori all'ipocondrio sinistro, fu riscontrato all'autopsia la testa del pancreas sostituita in gran parte da un notevole ammasso biancastro di natura neoplastica, con numerosi noduli anche nel corpo. La neoformazione raggiungeva il volume di un grosso arancio e si portava verso l'ilo del fegato circondando l'arteria epatica, la vena porta (che era trombizzata) ed il coledoco; infiltrandosi per breve tratto nel parenchima epatico, nel quale esistevano pure nodi neoplastici come anche nei gangli retroperitoneali. Istologicamente si trattava di un sarcoma globocellulare a piccole cellule rotonde.

1903 - Ehrlich [41] descrive due casi di cui uno corrisponde a quello già descritto da Frohwein. Nell'altro si trattava di una donna di 57 anni che non presentava glicosuria. Pei dati clinici fu fatta la diagnosi di cisti del pancreas e l'ammalata sottoposta all'operazione. Questa si ridusse però ad una semplice laparatomia esplorativa data la grandezza del tumore. La donna morì dopo pochi giorni e alla autopsia si trovò che fra lo stomaco e il colon trasverso sporgeva un grosso tumore di consistenza elastica del peso di 9 kg. circa. Al taglio fu trovata nell'interno una cavità a pareti irregolari e ripiena di detrito: esistevano metastasi nel fegato. Istologicamente fu fatta diagnosi di endotelioma.

Fawcett [42] riferisce il caso di un giovane di 19 anni che fu ammesso all'ospedale e morì dopo circa 24 ore. All'autopsia si trattava di un grosso neoplasma che aveva invaso il pancreas e circondava il duodeno. I gangli erano invasi da nodi secondari; istologicamente si trattava di un linfosarcoma originatosi dal pancreas.

Rubinato [43] descrive due casi di sarcoma primitivo del pancreas. Nel primo si trattava di una donna di 26 anni che aveva avuto clinicamente ittero, edema alle estremità e poi alle palpebre, presenza di pigmenti biliari nelle urine, da ultimo un vomito ostinato.

Si riscontrò all'autopsia sotto il fegato una enorme massa neoplastica di colore bianco grigiastro che si estendeva ed invadeva le vie biliari, l'epiploon gastro e epatocolico, il duodeno si sostituiva al pancreas di cui non vi era più traccia, noduli metastatici si avevano nel duodeno in corrispondenza della papilla di Vater nel mediastino anteriore e nei gangli peribronchiali.

Istologicamente fu giudicato un linfosarcoma.

Il secondo caso si riferisce ad un uomo di 43 anni che aveva avuto da tre mesi dolori continui localizzati all'epigastrio. Alla sezione fu riscontrata una massa neoplastica grossa come il pugno di un adulto, dura e nodosa nella testa del pancreas con nodi metastasici nelle ghiandole mesenteriche e retroperitoneali.

Per giunta fu rintracciata un'ulcera in corrispondenza della porzione ascendente del duodeno. Istologicamente in tutte queste localizzazioni fu riscontrata la struttura sarcomatosa. Anche per questo ultimo caso l'A. ritiene il pancreas come sede primitiva del tumore, ma a me pare che si debba accettare colla massima riserva

questa ipotesi. Non essendovi alcun dato clinico per escludere la localizzazione primitiva del duodeno, io credo - riferendomi a quanto più frequentemente suole avvenire - che il neoplasma si sia impiantato su una antica ulcera duodenale da cui poi si sia diffuso al pancreas ed alle ghiandole mesenteriche. Del resto l'A. stesso non esclude questa possibilità.

1904 - Un caso di sarcoma congenito fu descritto da L'Hullier [44] in una bambina di 9 giorni, in corrispondenza della testa del pancreas: istologicamente tale neoplasia fu giudicata un sarcoma costituito da piccole cellule rotonde, contenute in un tessuto reticolare; furono riscontrate anche cellule giganti.

Fabozzi [45] ha studiato al tavolo anatomico in un uomo di 42 anni, itterico, un tumore occupante due terzi (testa e corpo) del pancreas della grandezza di un arancio, che prendeva salde aderenze con la concavità del fegato all'ilo. Il neoplasma era a superficie bernoccoluta, duro, e si diffondeva dall'ilo lungo il fegato per una lunghezza di circa 3 o 4 cm.; metastasi esistevano nei gangli retroperitoneali.

Istologicamente si trattava di un linfosarcoma primitivo del pancreas sorto dal connettivo interstiziale degli acini ghiandolari.

Dei due casi riferiti dal Gubermann [46] al Pirogow-Kongress, il primo riguardava un sarcoma periteliale alveolare, cioè un vero peritelioma che aveva colpito l'intero corpo e la coda del pancreas, il secondo invece riguardava un sarcoma a piccole cellule rotonde che dal pancreas si diffondeva al duodeno. Nella discussione fu contestata da alcuni non solo questa pretesa origine dei tumori dal pancreas, ma anche la natura stessa della neoplasia.

1905 - Il Weil [47] riscontrò e descrisse in una donna di 62 anni, nella coda del pancreas, una cisti di 4 cm. di diametro a contenuto scuro. Nel corpo del pancreas esistevano focolai giallastri di necrosi grassa della grandezza di una testa di spillo; il coledoco e il dotto wirrungiano erano normali. Microscopicamente si trattava di un sarcoma a cellule fusate e rotonde con numerose cellule giganti. Il tumore era avvolto da una capsula connettivale che aveva origine dal tessuto interstiziale del pancreas fortemente sclerosato. Il parenchima ghiandolare era in gran parte distrutto, mentre erano ancora conservate le isole di Langerhans.

1908 - Notevole è il recente caso di Aladàr v. Halasz [48] per il grande numero delle metastasi in numerosissimi organi. Si trattava di un tumore del pancreas costituito di masse molli midollari e cremose con metastasi al peritoneo, ai muscoli retti, al cuore, al pericardio, alle ghiandole surrenali, al polmone destro, al ventricolo, al duodeno, al colon trasverso e alla ghiandola tiroide. Si aveva inoltre compressione del dotto coledoco col susseguente ittero. Microscopicamente si trattava di un sarcoma a cellule polimorfe con disposizione per lo più alveolare e si aveva inoltre sclerosi del tessuto pancreatico nei tratti non colpiti dalla neoplasia: le isole di Langerhans erano per lo più normali e avvolte da tessuto connettivo. Dalla descrizione dell'A. non risulta esaurientemente dimostrata l'origine del tumore dal pancreas e, d'altra parte, dato l'enorme numero delle metastasi, è lecito porre in dubbio tale supposizione. Vi è poi il caso già citato in principio di Schirokogoroff (l. c.): anche in esso esistevano numerose localizzazioni del neoplasma, ma

l'origine primitiva dal pancreas è messa bene in evidenza, quindi anche accettabile. Il pancreas era fortemente ingrossato, di colorito giallastro, gli acini erano quasi scomparsi e alla superficie del taglio si lasciava spremere una certa quantità di succo del tessuto. Esistevano nodi secondari indubbiamente metastasici nel lobo inferiore del polmone sinistro, nel ventricolo, nel duodeno, nell'intestino e nei reni.

Istologicamente si trattava di sarcoma a piccole cellule rotonde.

1909 - Recentemente F. Ravenna [49] ha descritto due nuovi casi di sarcoma primitivo del pancreas. Il primo apparteneva ad un individuo dell'età di 50 anni fortemente itterico. Nella testa del pancreas si riscontrò un nodo grigiastro ben limitato dal parenchima ghiandolare duro, con metastasi nelle pareti dei bacinetti e degli ureteri e nel fegato. Istologicamente fu giudicato un sarcoma in parte fuso, in parte globo-cellulare, sviluppatosi forse dagli elementi delle pareti vasali.

Il secondo caso si riferiva ad un giovanetto di 16 anni itterico che non aveva avuto nè febbre, nè glucosio, nè albumina nelle urine: nella testa del pancreas fu riscontrata una massa neoplastica dura, giallastra, di aspetto lardaceo. Nell'interno di questo tumore si notò la inclusione della capsula surrenale sinistra che mancava nella sua sede normale. All'esame microscopico si riscontrò un sarcoma a piccole cellule rotonde.

Calonzi [50] ha pure illustrato un caso clinicamente (seguito poi da autopsia) riguardante una donna di 60 anni che aveva presentato ittero progrediente, spiccata denutrizione, feci acoliche e ascite. Al tavolo anatomico fu riscontrato un tumore grande come un arancio nella testa del pancreas a superficie irregolare, consistenza molle, colorito bianco giallastro. Vi erano metastasi nell'omento, nei dintorni del colon, nel piccolo bacino, nel rene, nella pleura sinistra e nella cute. Istologicamente fu ritenuto un sarcoma alveolare a cellule rotonde.

A questa enumerazione di casi che io ho trovato nella letteratura, credo opportuno aggiungere un caso da me osservato recentemente al tavolo anatomico.

Cenni clinici: (1) P. G. di anni 59, calzolaio, celibe.

È entrato all'ospedale il 10 febbraio 1910. Il padre è morto a 74 anni di malattia di cuore, la madre a 64 anni per la caduta da un albero. Di due fratelli uno è morto a 58 anni di tubercolosi polmonare, un altro a 54 anni della stessa malattia; una sorella è morta pure tubercolosa a 54 anni; un fratello è vivente e sano.

Abitudini di vita: Fa il calzolaio ed è forte bevitore. Faceva uso di tabacco, mangiava molto: non ebbe malattie veneree.

Malattie progressive - Nulla di notevole: solo da parecchi anni è tossicoloso.

Malattia attuale - (Al suo ingresso all'ospedale).

Da quindici giorni non si sente bene. Era svogliato e aveva poco appetito: si è messo a letto da otto giorni con leggero brivido. Ha tosse stizzosa con escreato

(1) Devo le notizie cliniche del caso alla cortesia del Primario prof. Boschi, al quale porgo i più vivi ringraziamenti.

rossastro. Accusa affanno che cresce quando fa dei movimenti, vuota l'alvo due volte al giorno con feci di aspetto normale.

Orina scarsa e normale, il ventre è lievemente tumido.

Temperatura: ore 16, 36.8; ore 20, 36.7; ore 4 (11 febbraio), 36.4.

Muore alle ore 8.15 dell'11 febbraio 1910.

AUTOPSIA: Praticata nell'Istituto di anatomia patologica (n. LI, anno 1909-910, 14 febbraio 1910).

Cadavere di costituzione scheletrica regolare; pannicolo adiposo scarso; colorito della pelle bruna; masse muscolari molto ridotte. Rigidità cadaverica comparsa agli arti superiori, persistente agli arti inferiori. Nelle parti più declivi (dorso, regione glutea, ecc.) si notano numerose macchie ipostatiche.

Cavità cranica. – Le meningi molli e la dura madre si presentano di colorito e di aspetto normale: il liquido negli spazi subaracnoidali è alquanto aumentato, di trasparenza normale. Le circonvoluzioni cerebrali sono alquanto atrofiche: al taglio si nota una certa quantità di liquido nell'interno dei ventricoli laterali; la sostanza bianca degli emisferi si presenta di aspetto lucente e sulla superficie di taglio sono visibili alcune boccuccie vasali beanti. I vasi della base, specie l'arteria silviana, sono alquanto sclerosati e induriti. Nulla di notevole nei gangli della base.

Cavità rachidea. – Nulla di notevole.

Cavità toracica. – Non si osserva alcuna alterazione nella forma e nella posizione dei visceri contenuti nella cavità toracica.

Il pericardio è normale a pareti lucenti collo scarsissimo liquido citrino: il grasso epicardico alquanto aumentato.

Il cuore è di grandezza pressochè normale. La valvola tricuspidale e le semilunari della polmonare si presentano di aspetto, di consistenza, uguali alla norma. Sulle valvole semilunari aortiche si notano delle escrescenze biancastre, di consistenza dura, di grandezza varia, le quali conferiscono alla valvola una rigidità abnorme. Il pizzo aortico della mitrale è anche esso sclerosato coll'apice di colorito bianco grigiastro e alquanto retratto. Le arterie coronarie hanno un decorso leggermente tortuoso e nel loro interno si riscontrano piccole minute chiazze giallastre. Il miocardio è di colorito gialliccio, di consistenza molle e avente una flaccidezza assai accentuata. Sull'aorta si notano numerose chiazze di colorito giallo, di forma e grandezza varia, alcune anche dure, calcificate.

Polmoni. – I polmoni sono di volume alquanto superiore alla norma, ai margini anteriori essi si presentano soffici; i margini posteriori sono di consistenza alquanto aumentata; il colorito giallastro; ben visibile la rete dei linfatici con deposito di antracosi. Al taglio fuoriesce una grande quantità di liquido per lo più bene aereato. Dai piccoli e dai grossi bronchi fuoriesce una certa quantità di catarro.

Organi del collo. – La trachea è ricoperta da una certa quantità di catarro filante e la mucosa è alquanto arrossata. L'esofago non presenta nulla di notevole. La ghiandola tiroide si presenta di aspetto normale.

Cavità addominale. – All'apertura della cavità addominale si riscontra una certa

quantità di liquido (circa un mezzo litro) di aspetto sieroso, poco trasparente: il peritoneo parietale e viscerale presenta la sierosa alquanto opacata, specialmente in basso e posteriormente. I visceri sono nella posizione normale, tranne lo stomaco che è spinto alquanto in alto e in avanti.

Il diaframma è sollevato in alto specialmente a sinistra.

Milza. – Si presenta di volume molto ridotto: la capsula è raggrinzata formante pieghe minute. Al taglio si nota che è aumentata di consistenza: la polpa è molto scarsa, le trabecole invece sono ben visibili.

Stomaco. – Lo stomaco si presenta leggermente dilatato: all'apertura fuoriescono dei residui alimentari liquidi. La mucosa è ricoperta di un leggiero catarro filante vischioso. L'apertura cardiaca e la pilorica sono normali.

Intestino. – Anche nell' intestino la mucosa si presenta ricoperta da lieve catarro, specialmente nel digiuno. Nulla di notevole nell'ampolla cecale. L'appendice è breve e non presenta corpi estranei nel suo contorno. Colon e retto normali.

Mesentere. – Normale; non esistono gangli ingranditi e tumefatti: il grasso piuttosto scarso.

Pancreas. – Asportato lo stomaco e l' intestino si osserva: che là dove ordinariamente si trovano la coda e il corpo del pancreas esiste una massa voluminosa, allungata trasversalmente della lunghezza di circa 18 cm., piuttosto spessa, di consistenza dura, ma elastica, avente una superficie scabra, quasi bernoccoluta con piccole creste e solchi poco profondi. Essa in alto è intimamente aderente al diaframma, posteriormente è addossata all'aorta discendente, la quale è alquanto compressa, ma non infiltrata da alcuna massa neoplastica; anteriormente è ricoperta dalla parete posteriore dello stomaco. Al taglio si osserva che il tumore è costituito da tessuto duro, di aspetto variegato, composto di tratti di colorito rosso scuro e zone di colorito grigiastro. Nella parte centrale del neoplasma si osserva una massa molle di colorito rossiccio costituita da un detrito granuloso facilmente asportabile. Si ha in tal modo l'aspetto di una cavità della grandezza di un uovo a pareti anfrattuose scabre, di colorito rosso scuro, intenso.

La testa del pancreas è in situazione normale. Essa è circondata dal duodeno il quale non è in rapporto immediato colla neoplasia, ma ne è separato per alcuni centimetri da una zona di tessuto non infiltrato. La mucosa del duodeno è sana. Ben visibile l'ampolla di Vater, dove sboccano normalmente il canale wirsungiano e il colodoco. Risalendo lungo il condotto pancreatico si osserva che questo è tortuoso e spesso tratto tratto ostruito da un detrito talora molliccio ovvero di consistenza dura, facilmente asportabile, di colore rossastro o nero.

All'esterno o meglio ancora alla superficie di sezione della testa del pancreas si notano qua e là delle macchie biancastre disseminate negli spazi che esistono fra i varî lobuli pancreatici. Tali chiazze sono di forma varia e di diversa dimensione: talora piccolissime come capocchie di spilli, tal'altra di grandezza maggiore, per lo più confluenti tra loro a formare una specie di trabecolato ben divisibile, quasi caseoso. Raschiando col coltello sulla superficie di sezione si può asportare in parte il prodotto di questa alterazione sotto forma di una poltiglia biancogiallastra. L'arteria pancreatica duodenale è fortemente sclerosata.

Fegato. – Il fegato è per volume e per posizione normale. Nella sua superficie tanto superiore che inferiore si notano piccole chiazze circolari di grandezza varia (dal diametro di circa 5 mm. a quello di 2 o 3 cm. circa) di colore rosso scuro intenso. Tali chiazze sono solo leggermente rilevate sulla superficie. Al taglio fuoriesce da queste abbondante quantità di sangue che sembra contenuto in cavità di grandezza varia a pareti anfrattuose, scabre, di colore grigio. Questi nodi sono circoscritti dal parenchima sano del fegato il quale si presenta di aspetto giallastro, molle e untuoso. La vescichetta biliare è distesa di bile liquida: le vie biliari sono perfettamente pervie. Nulla nell' interno della vena porta e della vena cava.

Reni. – Sono in posizione normale. Il loro volume è alquanto superiore alla norma, la capsula si distacca facilmente. Al taglio si nota che la sostanza corticale è alquanto tumefatta, di colorito giallastro e finamente granulosa. La sostanza midollare è iniettata, il grasso dell' ilo normale.

Capsule surrenali. – Normali.

Ureteri, vesciche, uretra. – Normali.

Apparato genitale. – Nulla di notevole.

Diagnosi anatomica. – Neoplasia primitiva del corpo e della coda del pancreas con metastasi nel fegato. Necrosi grassa del pancreas. Lieve edema cerebrale. Sclerosi delle valvole sigmoidee aortiche e del pizzo aortico della mitrale. Lieve sclerosi delle coronarie. Ateromasia aortica. Miocardite degenerativa. Edema polmonare bilaterale. Bronchite tracheite catarrale, peritonite sierofibrinosa. Atrofia splenica. Gastroenterite catarrale. Lieve nefrite parenchimatosa.

Esame microscopico: L' esame dei pezzi prelevati dalla massa neoplastica tanto della coda come del corpo del pancreas dimostra a piccolo ingrandimento un tessuto costituito da connettivo a fasci piuttosto robusti da cui si partono fascetti più piccoli, i quali delimitano degli spazi di varia grandezza in cui sono contenuti degli elementi aventi una forma grossolanamente rotonda. Questo connettivo osservato specialmente col metodo di Bielschowski si dimostra costituito di elementi fibrillari esilissimi variamente intrecciati a formare un tessuto di sostegno cospicuo. I vasi sono molto abbondanti, talora a pareti sottili costituite dal solo endotelio e ricchi di sangue, tal' altra questi vasi sono scavati nella massa neoplastica senza pareti proprie. Nell' interno di alcuni di questi vasi si nota la formazione di piccoli trombi costituiti per lo più da elementi neoplastici. Vasi di calibro discretamente rilevante sono contenuti anche nelle maglie del tessuto connettivo o tra gli elementi neoplastici che formano come una specie di vortici intorno ad essi.

Gli elementi neoplastici visti a forte ingrandimento si presentano di forma e dimensioni differenti. Accanto ad elementi sferici della grandezza di un comune linfocita ne esistono altri di volume molto maggiore per lo più rotondeggianti, altre volte ovalari e talora anche fusate. Alcuni di essi hanno un orlo protoplasmatico stretto, per lo più omogeneo, altri sono invece ricchi di protoplasma con vacuoli nell' interno e con zone cariche di pigmento, che nei preparati comuni (ematosillina ed eosina) hanno un colorito bruniccio. Tale pigmento però non è solo con-

tenuto entro le cellule, ma è sparso qua e là nella massa neoplastica, nel connettivo tra i varî elementi del tumore. Colla reazione di Perls si può riconoscere che tale pigmento è costituito da emosiderina. Il nucleo è per lo più molto voluminoso ed eccentrico, in alcune cellule occupa tutta l'ampiezza cellulare, specialmente se è unico; talora però ogni elemento ne contiene due ed anche più, di varia grandezza e tra loro addossati. Sono numerosissime le forme cariocinetiche per lo più atipiche. Nel corpo cellulare si rinvengono anche granuli di grasso e prodotti varî del disfacimento cellulare. Si notano frequentemente fra gli ammassi di sostanza neoplastica degli stravasi sanguigni più o meno copiosi ed in corrispondenza specialmente di questi si notano zone di tessuto necrotico, dove i nuclei non sono più colorabili e dove le cellule hanno assunto un aspetto omogeneo.

Il tessuto pancreatico e specialmente quello che si trova nelle vicinanze del tumore presenta delle alterazioni rilevanti. Il tessuto connettivo è enormemente aumentato e costituito da fasci per lo più robusti, in mezzo ai quali si rinvengono isolati qua e là dei dotti escretori e piccoli gruppi di acini pancreatici. La normale disposizione dei varî elementi è sconvolta, perchè il connettivo che ha il punto di partenza per lo più dallo strato esterno dei vasi, si irradia in tutti i sensi, attorno ai dotti escretori e agli acini, dissociandoli. Questo tessuto connettivo ha in qualche punto un carattere embrionale, costituito da elementi rotondeggianti infiltrati; ma per lo più presenta i caratteri del tessuto connettivo adulto, assai ricco di fibre lunghe addensate fra loro e povero di elementi cellulari. Le isole Langerhans sono in alcuni punti conservate, ma sono avvolte da una specie di capsula di tessuto connettivo. Si rinvengono talora tra gli elementi neoplastici e nelle zone di pancreatite. Le cellule insulari si presentano in alcuni punti intatte; talora si presentano sconvolte e in degenerazione grassa, ma non si ha mai tra di esse la presenza di cellule neoplastiche.

L'esame istologico portato in corrispondenza delle zone dove macroscopicamente si dimostrava la necrosi grassa del pancreas mise in luce infatti la necrobiosi del tessuto adiposo, il quale contiene elementi a nucleo non più colorabile, con presenza di cristalli di acidi grassi nell'interno. Queste cellule adipose hanno perduta la proprietà di colorarsi col Sudan III.

I noduli metastatici del fegato riproducevano esattamente la struttura del neoplasma sopra descritto.

Dalla descrizione del caso caduto sotto la mia osservazione, si deduce che nel pancreas coesistevano tre processi patologici notevoli, cioè un neoplasma di natura sarcomatosa del corpo e della coda, una pancreatite interstiziale cronica e la necrosi grassa della testa, che si estendeva anche alle zone di parenchima non colpite dalla neoplasia: si trovò inoltre una poltiglia sanguinolenta e disfatta nella parte centrale del tumore, il quale per questa circostanza aveva assunta una elasticità tutta particolare.

Resta ora ad interpretare quale sia la successione di queste varie alterazioni e la possibile genesi di esse.

È notevole il fatto che dalla storia del soggetto non risultò alcun disturbo subbiettivo più o meno grave, anteriore a due settimane prima della morte, mentre le lesioni che sopra descrissi sono molto complesse; il che, se da un lato rende più strano questo mio caso, dimostra anche una circostanza importante, che cioè il pancreas potrà ammalare ed anche gravemente, senza che tali lesioni si rivelino in vita mediante segni apprezzabili. La pancreatite aveva infatti tutti i caratteri di una forma cronica: già il tessuto pancreatico anche in punti non colpiti dalla neoplasia appariva grossolanamente bernoccoluto, indurito e resistente; microscopicamente si riscontrò un tessuto connettivo sclerosante, compatto intorno agli acini; tale tessuto sclerotico fu riscontrato anche intorno ai detti escretori, - che il tessuto connettivo neoformato circondava come ad anello. L'Opie [51] fa una duplice distinzione della sclerosi pancreatica a seconda degli elementi colpiti, cioè la forma interlobulare, in cui il tessuto connettivo si riscontra con abbondanza intorno ai canali escretori e tende di conseguenza alla dissociazione dei lobuli; e la forma intralobulare periacinosa, in cui il tessuto connettivo si irradia intorno agli acini ad ha in generale come punto di partenza i vasi arteriosi e venosi. Oltre queste due, il Klippel [52] aveva già ammessa una terza forma, cioè la sclerosi acinosa o intracinosa, in cui il tessuto connettivo neoformato circonda ciascun acino, lo disgrega, assumendo in genere un carattere di grande diffusione.

Per quanto queste distinzioni siano più dottrinali che vere, tuttavia le varie pancreatiti hanno per lo più dei caratteri di prevalenza che le fanno ricondurre ad un tipo piuttosto che ad un altro. Nel caso attuale la lesione appariva diffusa a tutto il parenchima e tanto i canali escretori, quanto i varî acini e i vasi arteriosi e venosi, erano avvolti da una densa trama di tessuto connettivo. Dal protocollo dell'autopsia risulta che l'individuo era un soggetto fortemente arteriosclerotico: esistevano infatti lesioni vasali cospicue tanto dei grossi vasi come dei vasi periferici; l'arteria pancreatica duodenale era anch'essa fortemente

sclerosata. Si potrebbe quindi con una certa verosimiglianza ritenere che la pancreatite fosse di origine vasale. Sono infatti già noti nella letteratura varî casi di cirrosi pancreatiche studiate dal punto di vista clinico ed anatomo-patologico e che erano certamente legate ad alcoolismo (Friedreich [53], Hansemann [54], Dieckhoff [55]). Non credo quindi inverosimile ritenere che la pancreatite datasse da lungo tempo e rappresentasse cronologicamente con tutta probabilità la prima, la più antica alterazione del pancreas, tanto più che esistono delle pancreatiti (e sono forse la maggior parte) che hanno un decorso latente, lunghissimo (Carnot).

Legata intimamente colla lesione infiammatoria del pancreas è la necrosi grassa riscontrata specialmente nella testa e che si estendeva anche alle piccole zone dove era ancora conservato del tessuto pancreatico. Alla produzione di questa alterazione aveva però certo contribuito non poco la occlusione del wirsungiano, il quale in varî punti del suo decorso era ostruito da detriti più o meno duri e compatti.

Non mi diffondo a riferire la storia di questa importante lesione che è stata oggetto recentemente di innumerevoli ricerche sia dal punto di vista sperimentale, sia dal punto di vista anatomo-patologico. Dai risultati delle ricerche compiute sino ad oggi risulta oramai evidente che alla produzione della steatonecrosi si richiede essenzialmente che del succo pancreatico, munito dei suoi attributi fisiologici, sia portato a contatto del tessuto adiposo (1). È chiaro quindi che, data la occlusione del dotto di Wirsung e per giunta la sclerosi dei canali escretori più sottili per la neoformazione di tessuto connettivo, si sia avuto un ristagno del secreto e la diffusione di esso nel grasso circostante con conseguente formazione di necrosi grassa.

La genesi del sarcoma rimane più difficile a spiegare. Esiste certo in questo caso un intimo rapporto tra la neoplasia e la pancreatite: questi due processi sono così strettamente legati che esistono delle zone (ben visibili nei preparati microscopici) in cui non si potrebbe con esattezza stabilire il limite tra le due alterazioni. Questa associazione di

(1) Frugoni e Stradiotti, *Contributo sperimentale alla conoscenza della citosteatonecrosi disseminata.* Arch. per le scienze mediche, vol. XXXIV.

processi infiammatorî cronici sclerosanti con processi neoplastici è cosa già da gran tempo nota per la maggior parte degli organi parenchimali. Così ad es. nel pancreas fu constatato che nel cancro della testa esistevano fatti gravi di sclerosi nel resto della ghiandola, sclerosi alla quale esclusivamente il Bard e il Pic [56] riferivano il sintomo della glicosuria che si osservà in queste forme. Ma come giustamente osserva il Carnot [57], non è esclusa la possibilità nel pancreas che questi due processi abbiano un legame inverso ed in base ad una osservazione personale è inclinato a ritenere che talora il carcinoma possa prendere origine dalle zone di tessuto sclerotico. Ugualmente giustificata mi sembra la supposizione che anche il sarcoma nel pancreas possa prendere origine dal tessuto connettivo neoformato. È stato già sostenuto da varî autori (De Vecchi e Guerrini [58], Gemelli [59], Rubinato [60], Costantini (l. c.) che nel fegato questa derivazione è possibile. Per il pancreas questa possibilità non fu mai emessa fino ad oggi, sebbene dalla rassegna dei casi noti nella letteratura risulti talora la concomitanza della pancreatite cronica colla forma neoplastica. Così, ad esempio, per non citare che il più caratteristico, nel caso di Weil il tumore era avvolto da una densa capsula connettivale che aveva origine dal tessuto interstiziale del pancreas fortemente sclerosato. Certamente non in tutti i casi in cui coesistono pancreatite e sarcoma si deve necessariamente ammettere la genesi di questo dal tessuto sclerotico; ma dove la successione è ammissibile sia per i dati clinici, sia per i dati istologici, credo si possa e si debba accettare senza esitazione.

In questo caso, sia per i dati anamnestici riferentisi ad un individuo alcoolista, che non aveva avuto disturbi subiettivi apprezzabili, sia per i dati istologici, cioè l'esistenza di una pancreatite cronica di vecchia data con zone in cui la neoplasia si continuava insensibilmente col tessuto cirrotico, io ritengo che la genesi del sarcoma sia da riferire alle zone di tessuto connettivo neoformato.

Resta ora a dimostrare la sede primitiva del tumore del pancreas, data l'esistenza di nodi neoplastici anche nel fegato. Ma non credo necessario soffermarmi a lungo su questo punto, poichè dalla descrizione dei pezzi macroscopici e microscopici risulta evidente che i no-

duli del fegato erano localizzazioni metastatiche. Tanto il fegato come il pancreas sono sedi rare di sarcomi primitivamente; ma nel caso attuale oltre il carattere della diffusione (nel pancreas il tumore aveva proporzioni rilevanti, mentre nel fegato esistevano piccoli nodi disseminati) anche i caratteri istologici escludevano la sede primitiva del fegato. Mentre nel pancreas furono riscontrate vaste zone di necrosi, nel fegato tale alterazione non fu mai rintracciata; d'altra parte un tessuto connettivo abbondante a grossi fasci racchiudenti zone di tessuto neoplastico come si osservava nel pancreas non mi fu mai possibile rinvenire nel fegato, dove invece i piccoli noduli si continuavano quasi insensibilmente col parenchima epatico sano; il che vuol dire che in questo tessuto non erano ancora comparsi fenomeni reattivi che distinguono dai veri processi acuti, i processi subacuti o cronici.

La poltiglia sanguinolenta che fu riscontrata nella parte centrale del tumore era certamente dovuta alla erosione di qualche piccolo ramo dell'arteria pancreatica per la invasione del tumore. Anche nel caso descritto da Schueler esisteva nell'interno del tumore una massa sanguigna color cioccolatto che, data la sua grandezza, aveva trasformato il sarcoma in una cisti ematica di notevole dimensione.

Nel caso attuale sono deficienti purtroppo le notizie cliniche per la brevissima degenza dell'infermo nell'ospedale; per la medesima ragione non fu possibile eseguire su di esso tutte le indagini minute che ora sarebbero preziose per poter illustrare il rapporto tra i dati rilevati clinicamente ed il reperto anatomo-patologico.

È ancora ampiamente discusso il rapporto tra lesioni pancreatiche e diabete, sebbene numerose ricerche sperimentali ed anatomo-patologiche in questi ultimi anni abbiano portato notevole contributo alla soluzione del problema. Al concetto sostenuto dapprima da alcuni autori come Diamare [61], Sobolew [62], Herzog [63] ed altri della origine insulare del diabete si opposero più tardi altri come Kasahara [64], Guttmann [65], Reitmann [66] ecc., i quali descrissero casi in cui fu riscontrata glicosuria senza alcuna alterazione delle isole di Langerhans.

D'altra parte sono noti casi, in cui le isole erano fortemente alterate e non fu riscontrata nè glicosuria nè diabete dal punto di vista clinico,

Nel caso da me descritto esisteva un dato di fatto di una notevole importanza, cioè la occlusione del dotto wirsungiano, occlusione la quale sebbene non fosse molto antica, tuttavia doveva datare da un certo tempo, data la produzione delle zone di necrosi grassa assai vaste, alla cui formazione è certo necessario un certo periodo di tempo. Gli esiti remoti della occlusione del dotto wirsungiano sono stati già studiati sperimentalmente e tra gli altri in epoca recente dal Gontier de La Roche [67], Sauerbeck [68], Tiberti [69] ecc. La questione è stata variamente risolta, poichè da alcuni si è affermata una certa indipendenza delle isole di Langerhans col parenchima pancreatico e lo stretto rapporto tra isole e glicosuria (teoria insulare del diabete), mentre altri come Laguesse [70] ammettendo la trasformazione degli acini nelle isole di Langherans, hanno aperto la via alla ipotesi di una teoria mista del diabete pancreatico. Infatti Karakascheff [71] ammette in base ad alcuni casi da lui studiati dal punto di vista anatomo-patologico che tutto il parenchima pancreatico partecipi alla produzione della glicosuria. Così pure Herxheimer [72] ritiene con dati anatomo-patologici che il diabete sia una malattia di tutto il pancreas, cioè tanto degli acini che delle isole di Langerhans.

Qualunque sia il valore fisiologico delle isole di Langherans, è certo che esse in genere, come risulta anche dalle osservazioni di Ravenna [73] in sette casi di carcinoma del pancreas, resistono meglio di qualsiasi altro elemento pancreatico alla invasione dei neoplasmi. Se questo fatto dipenda dalla esistenza di una capsula connettivale propria ammessa da alcuni autori come il Flint (la cui esistenza non è stata però riconfermata da altri), ovvero da una speciale resistenza di cui sono ordinariamente dotati gli elementi insulari verso la invasione neoplastica, io non saprei dire. Certo nel caso da me osservato, come risulta dalla descrizione dei preparati istologici, esisteva una grande diminuzione delle isole; alcune di esse, per quanto atrofiche, furono rintracciate in mezzo al tessuto neoplastico, altre in mezzo alle zone di pancreatite; alcune presentavano atrofia semplice e riduzione degli elementi insulari; in altre questi elementi avevano perduto una parte del loro protoplasma, sicchè apparivano solo in nuclei picnotici. Tutte

le isole erano ravvolte da una densa capsula connettivale, la quale col metodo di Bielschowski appariva costituita di numerose « gitterfasern » le quali non penetravano mai nell' interno dell' isolotto.

Le urine dell' ammalato, esaminate una sola volta all' ingresso nell' ospedale, furono riscontrate normali; tuttavia esistevano lesioni gravissime a carico di tutti i varî elementi morfologici del pancreas. Il fatto non è nuovo, per quanto di difficile interpretazione. Nel caso già citato dallo Schnaper (loc. cit.) non fu trovato nè diabete nè glicosuria sebbene tutto il pancreas fosse infiltrato dal neoplasma, ed in un caso descritto dal Pende [74] si riscontrò all' autopsia, in luogo del pancreas, un cordoncino fibroso; all' esame istologico non fu possibile rintracciare alcun acino ben conservato, nè isolotti di Langherans riconoscibili e tuttavia non fu constatato clinicamente diabete, ma solo una debolissima glicosuria.

È però da notare che spesso, specie nelle forme neoplastiche, la presenza dello zucchero nelle urine non è costante. Così ad esempio è stato osservato da Mirallié [75] che la glicosuria si ha in principio e scompare negli stadi terminali della malattia. Questo fatto sarebbe dovuto, secondo alcuni, alla insufficienza epatica che nell' ultimo periodo eliderebbe la insufficienza pancreatica, secondo altri alla possibilità che le cellule neoplastiche, pur essendo morfologicamente atipiche, conservino la proprietà fisiologica dei veri elementi pancreatici (una specie di rigenerazione del pancreas), secondo altri ancora il fenomeno sarebbe dovuto al genere di alimentazione.

Comunque sia, si può affermare che per quanto molti dati ci siano noti su questo argomento, non è ancora bene e del tutto chiarita l' importante questione del diabete pancreatico.

Dalla rassegna dei casi noti nella letteratura emerge in tutti i modi che il sarcoma del pancreas primitivo è assai raro. Dei cinquanta casi, molti - come già feci notare - sono forse da escludere o perchè incompletamente studiati o perchè malamente interpretati.

Dati gli intimi rapporti delle ghiandole linfatiche peripancreatiche col pancreas, è possibile talora che un neoplasma sviluppatosi da una

di queste ghiandole linfatiche e che si sia fatto strada attraverso il tessuto pancreatico simuli la presenza di un vero neoplasma del pancreas. Così in generale quei casi descritti col nome di linfosarcomi celano questo errore di interpretazione come, ad esempio, il caso di Lépine e Cornil, di Litten, di Neve, di Routier e il caso più recente di Fawcett.

D' altra parte, quei casi nei quali il neoplasma assume intimi rapporti col pancreas e il duodeno, è difficile con sicurezza poter affermare se il tumore primitivo del pancreas si sia diffuso secondariamente nel duodeno, ovvero, se localizzato primitivamente in questo ultimo, si sia poi diffuso nel pancreas. Così, per esempio, nel primo caso di Rubinato e nel secondo caso di Gubermann, nei quali il duodeno era intimamente legato al pancreas dalla neoplasia non vi sono dati sicuri per affermare la sede primitiva del tumore.

A ciò si aggiungono tumori di natura endoteliale, descritti come sarcomi o angiosarcomi; i casi studiati solo clinicamente: si deve concludere come già dissi in precedenza, che il sarcoma del pancreas è finora allo stato attuale delle nostre conoscenze una vera rarità anatomica, sia come forma primitiva, sia come forma secondaria. Dai pochi casi tuttavia si può desumere qualche criterio generale che credo sia utile di riassumere:

Età. — Dalla mia rassegna si deduce che in generale l' età adulta e la vecchiaia sono maggiormente colpiti sebbene non manchino casi riguardanti bambini (Litten, Malcolm, L'Hullier ecc.) o individui di età giovane (Rubunato, Fawcett, Ravenna ecc.); questo dato pare in opposizione con alcuni concetti correnti, secondo i quali il sarcoma a differenza del cancro sarebbe un tumore che si sviluppa in prevalenza nella età giovanile.

Sesso. — Riguardo al sesso prevale l' elemento maschile nella proporzione circa di due a uno; ma dato il numero esiguo dei casi è questo un dato che può avere solo un valore molto relativo.

Sede. — Delle varie parti in cui suole dividersi comunemente il pancreas (testa, corpo e coda) è indubbiamente la testa la sede più frequente del sarcoma; il corpo da solo è il meno colpito; talora poi tutte le zone del pancreas possono essere infiltrate dal sarcoma.

A questo proposito i dati si corrispondono perfettamente con quelli del carcinoma del pancreas. Dalle varie statistiche come quella riportata da Mirallié (loc. cit.) e da Oser [76] la testa è sede di neoplasia circa nel 60 o 70 per cento dei casi.

Forma e dimensione. — La forma e le dimensioni sono delle più svariate: dai casi in cui furono riscontrati piccolissimi nodi si arriva attraverso forme intermedie fino alla presenza di voluminosissime masse neoplastiche per lo più irregolari, bernoccolute, talvolta con cavità cistiche nell'interno. Anche per questi caratteri non differiscono i sarcomi dai carcinomi di questa regione.

Colore e consistenza. — Il colore varia per lo più in rapporto alla vascolarizzazione e alla presenza di zone di necrosi. Per lo più i sarcomi del pancreas sono di aspetto carnoso all'esterno, più o meno grigi e bianchicci nell'interno per processi di disfacimento; in alcuni casi come in quello di Schueler e nel mio, per un notevole stravaso si ha perfino un colorito giallo bruno dovuto al pigmento ematico. La consistenza varia anche essa dalla maggiore o minore quantità del tessuto connettivo: nei casi in cui la parte centrale è disfatta, si nota una mollezza elastica tutta particolare: talora poi si ha perfino una consistenza cartilaginea (caso di Machado).

Metastasi. — In generale si riscontrano metastasi nei varî parenchimi: però esiste un certo numero di casi senza metastasi di sorta (Boyd ecc.). I gangli linfatici sono colpiti talvolta, ma con minore frequenza di quello che si osserva nel carcinoma, il che è naturale data la maggiore frequenza della diffusione del carcinoma per le vie linfatiche. Gli organi più frequentemente colpiti sono il fegato, i gangli linfatici prossimi, la milza, i reni, la pleura ed il peritoneo.

Caratteri microscopici. — Riguardo ai caratteri istologici si ha nei pochi casi noti una grande variabilità: sono per lo più sarcomi a piccole cellule, ma vi sono anche casi di sarcomi a grandi cellule, a cellule giganti.

È però indiscutibile il grande polimorfismo di questi tumori, per cui si osserva spesso che molti tipi di cellule sono presenti in un medesimo caso. Talora le isole di Langerhans sono distrutte, ma con mag-

giore frequenza invece si trovano conservate sebbene in preda a sclerosi o a fatti degenerativi: in alcuni casi si presentano poi del tutto normali. La necrosi grassa fu per lo più riscontrata quando un ostacolo si oppose al deflusso del succo pancreatico, sia nel wirsungiano, sia nei canali di più piccolo calibro. Ma tale alterazione anche in questi casi non è costante. La iperplasia del tessuto connettivo sia attorno ai vasi, sia fra i varî lobuli o tra gli acini fu talora osservata, anzi in alcuni casi così cospicua da avvalorare il sospetto della genesi del sarcoma dalle zone sclerotiche.

Caratteri clinici. — Purtroppo nella maggior parte dei casi descritti i dati clinici o mancano del tutto o sono assai scarsi. Come si deduce dalla descrizione dei casi già citati, non vi sono assolutamente caratteri sicuri e - allo stato attuale delle nostre conoscenze - neanche approssimativi per differenziare il carcinoma dal sarcoma del pancreas sebbene già alcuni autori come Italia (loc. cit.), Rubinato (loc. cit.) ed altri abbiano dato dei caratteri differenziali riferendosi solo a pochissimi casi. Così si è preteso che la superficie sia liscia nei sarcomi e bernoccoluta nei cancri, che le metastasi siano più rapide in questi che in quelli, che le ghiandole linfatiche siano per lo più risparmiate nel sarcoma mentre in questo è più frequente l'ascite. Si è anche affermato che il sarcoma raggiunge per lo più dimensioni maggiori del carcinoma. Sono noti invece sarcomi a forma bernoccoluta, a metastasi rapida con localizzazione nelle ghiandole linfatiche, assenza di ascite nella maggior parte dei casi.

Riguardo alla glicosuria che tra i segni clinici è di grandissima importanza, regnano le stesse incertezze che si hanno per le neoplasie del pancreas di natura epiteliale. Accanto a casi con glicosuria evidente furono riscontrati casi con scarsa glicosuria ed altri in cui tale sintomo era del tutto assente. Certo quando esso esiste è un segno di grande valore diagnostico.

Altro sintomo talora presente è l'ittero. Si comprende che esso è presente spesso nei sarcomi della testa, mentre nei tumori del corpo e della coda non è possibile rintracciarlo, come ad esempio nel mio caso, a meno che non esistano metastasi nell'ilo del fegato con compressione delle vie biliari.

Frequentissimi sono i disturbi gastrointestinali; anzi tale fatto è per lo più constatabile allo stato iniziale della malattia per cui i pazienti si lamentano precipuamente o della perdita dell' appetito, di senso di peso durante la digestione, di diarree e talora di costipazione. Frequenti anche sono i dolori nella regione epigastrica con vomito, più o meno intensi. Tali dolori sono dovuti a compressione dei filetti nervosi esistenti nell' interno del tessuto pancreatico, ovvero se il tumore ha proporzioni maggiori per compressione dei rami cospicui provenienti dal plesso celiaco.

Genesi. — Data la disposizione del tessuto connettivo nel pancreas, i sarcomi non possono prendere origine che dal tessuto perivasale, dal connettivo periacenoso, ovvero dal connettivo dei dotti escretori. È molto difficile, per non dire impossibile, stabilirne la derivazione quando già la neoplasia ha assunto un rilevante sviluppo e non vi siano criteri sicuri per dedurre il primo punto di origine. È stato sostenuto da qualcuno che le forme di passaggio fra le cellule normali e le cellule neoplastiche costituiscano un buon carattere differenziale per stabilire il punto di origine di una neoplasia; ma se ciò per il pancreas è possibile nel carcinoma dove i varî elementi epiteliali (cellule acinose, cellule dei dotti escretori, cellule insulari) hanno caratteri fra loro ben differenziati, non si può ugualmente sostenere per il connettivo nel quale caratteri differenziali netti non esistono. Tuttavia la distinzione tra sarcomi di origine perivasale (connettivo avventiziale) e sarcomi di origine dal connettivo stromale, proprio del pancreas è possibile talora dati i rapporti fra elementi neoplastici, stroma e apparecchi vasali. Non è giusto però, come spesso si è fatto, riportare la genesi del sarcoma alle ghiandole linfatiche peripancreatiche, perchè in tale caso il pancreas partecipa solo secondariamente al processo.

Credo opportuno poi ribadire il concetto già espresso che talora il sarcoma possa avere origine dal connettivo neoformato del pancreas. La coesistenza della pancreatite interstiziale cronica col sarcoma, i dati anamnestici dei malati, lo stretto rapporto di continuità tra tessuto connettivo cirrotico e tessuto neoplastico, sono fatti che, a mio avviso, parlano in favore di una possibile genesi del sarcoma dal tessuto connettivo di nuova formazione.

BIBLIOGRAFIA

1. I. I. Schirokogoroff, *Primäres Sarkom des Pankreas.* Virchow's. Archiv., B. 193, H. 3, p. 395.
2. Costantini, *Sui sarcomi primitivi del fegato.* Boll. d. Scienze med. di Bologna, 1910, n. 1.
3. Paulicki, *Primäres Sarkom im Pankreaskopf.* All. med. Centralzg., 1868.
4. Lépine et Cornil, *Cas de Lynphôme du pancréas et de plusieurs autres organes.* Iahresbericht v. Virchow., IX Jahrg., 1874.
5. Isham, *Sarkomatöses Enchondrom d. u. pankreas.* The Clinique, 10, 1876. Ref. Schmidt, I. B., B. 183, s. 90.
6. Chvostek, *Krankheiten des Pankreas.* Wiener med. Blätter, 1879.
7. Machado, O Correio medico de Lisboa, 1 Abrile 1883, n. 7.
8. Senn, *Die Chir. des Pankreas.* Volkmann's Sammlung Klin. Vorträge, n. 313.
9. Litten, *Ein Fall v. p. Sarkom d. Pankreas,* ecc. Deut. med. Woch., 1888, s. 901.
10. Frohwein, *Ueber ein Sarkom des Pankreas.* Inaug. Dissert. Giessen, 1897.
11. Nimier, *Chirurgie du Pankréas.* Revue de Chirurgie, 1893, num. 8, 9, 12; 1904, n. 7.
12. Briggs, *Sarkoma Pancreat.* St. Louis Méd. Chir. Journ., 1890, S. 154.
13. Sidney Martin, *I. Carc. of the Pancreas.* Path. Soc. of London, British Méd. Journ., 1890, I s., 296.
14. Neve, *On the morbid anat. of the pancreas.* Lancet, 1891, II s., 659.
15. Routier, Revue de Chirurgie, t. XII, 1892.
16. Michelsohn, *Ein Fall v. p. Sarkokarcinom d. Pankreas.* Inaug. Dissert. Würzburg, 1894.
17. Schueler, *Ein Fall v. Sarcoma pancreaticus haemor.* Inaug. Dissert. Greifswald, 1894.
18. Bandelier, *Beitrag z. casuistik der Pankreastumoren.* Inaug. Dissert. Greifswald, 1896.
19. Blind, *Sarcome de la queue du Pancréas.* Bull. de la Soc. anat. de Paris, année LXIX, 1894, s. V, t. VIII, fasc. 26.
20. Krönlein, *Ueber Pankreas chirurgie, XXIV Chirurgen Kongress, 1895.* Wiener med. Woch., 1895.
21. Dieckhoff, *Festschrift Theodor Thierfelder gewidmet zur Vollend. sein. 70 Lebensjahres,* 1895.
22. Ehrmann, *Primary sarcoma of the tail of the pancreas.* Tr. Chicago Path. Soc., 1895, 7, 157, 162.
23. Aldor, *Beiträge zur Casuistik der Pankreasgeschwülste.* Gyogyaszat, 1895, XXXV, 421, 424.
24. H. W. Greene, *Primary Pancreatic sarcoma.* N. Eng. M. Gaz. Best., 1898, XXXIII, 65.

25. St. Possa, *Sarcome prim. du pancréas.* Bull. Soc. d. méd. et nat. de Jassy, 1899.
26. R. Tsunoda, *A case of sarcoma of the pancreas.* Tokyo, Iji Shinshi, 1899 (1467-1476).
27. Churton, *Sarcoma of pancreas, Glycosuria.* Trans. of the path. Soc. of London, vol. L, 1899.
28. Piccoli, *Ueber Sarkombildung im Pankreas. Ziegler's Beiträge*, B. 22, S. 105.
29. Borrmann, *Ergebnisse der allg. Path. und path. anat. von Lubarsch und Ostertag.* Jahrg. 7, 1910-1911.
30. Kahlden, Centralblatt f. allg. Path. u. path. Anat., 1899, p. 33.
31. Manuilow, *Zur Frage der Geschwülste des Pankreas.* Vortrag. Ghalten in der Petersb. Méd. Gesellsch. Wrasch, 1900.
32. Preobrashenski, *Ein Fall v. Pankreassarkom mit multiplen metastatischen Sarkomen d. Herzmusk.* Wojenno, medizinski Shurnal, 1900, n. 4.
33. Italia, *Sarcoma primitivo della testa del pancreas.* Policlinico (Sez. Chirurgica), pag. 239, 1900.
34. Malcolm, *Removal of a sarcomatous tumour from the tail of the pancreas of a child four jears and eight months old.* Lancet, London, 1902, 586, 588.
35. Boid, *Sarcoma of the pancreas.* Journ. of the am. med. assoc., vol. XXXVI, 1901, S. 1461-1464.
36. Rossi, XVI Congresso della Società italiana di Chirurgia. Riforma medica, 1902, pag. 212, vol. II.
37. Edward Schnaper, *Primary sarcoma of pancreas; New York State medical Association* (Sated Meeting 1902). Citato dal The Med. News, vol. 80, 1902.
38. Kakels, *A contrib. to the study of prim. sarcoma of the tail of the pancreas.* Amer. Journ. of the med. Science, 1902.
39. Horiye, *Ueber einem Fall v. Pankresarkom.* Mitt. d. med. Gesellsch. zu Tokyo, 1902, XXVI.
40. Oliari, *Sopra un caso di tumore primitivo della testa del pancreas.* La Clin. Chir., anno 1902, p. 10, 1037.
41. Ehrlich, *Ein Beitrag zur kasuistik der Pankreasgeschwülste.* Münch. med. Woch., 1903, n. 9, S. 368.
42. Fawcett, *Sarcoma of the pancreas assoc. With pseudolipaemia.* Trans. Path. Soc. London, 1903-904, 332-336.
43. Rubinato, *Contributo allo studio clinico ed anatomo-patologico sui tumori primitivi del pancreas.* Riv. Critica di Clin. med., 1903.
44. L'Hullier, *Ueber ein Fall v. kong. Lymphosarkom d. Pankreas.* Virchow's Arch., 178, 1904.
45. Fabozzi, *Di un linfosarcoma primario del pancreas.* Giorn. d. Associaz. Napol. di med. e natur. Napoli, 1904, XIV, 272-279.
46. Gubermann, *Ueber Veränderungen d. Pankreas bei prim. Sarkom Erkrang.* ecc. IX Pirogow's Kongres. Sitz. 7, Jam. 1904. Cit. in Ergebnisse f. Allg. Path. ecc., Bd. 1904-1905, p. 15.
47. Weil, *Prim. Riesenzellensarkom des Pankreas.* Prager med. Woch., 1905, n. 41.

48. ALADAR V. HALASZ, *Prim. Sarkom d. Bauchspeicheldrüse.* Wiener, klin. Woch., 1908, n. 52, S. 1807.

49. RAVENNA, *Contributo allo studio dei sarcomi del pancreas.* Policlinico, vol. XVI, C. 1909.

50. CALONZI, *Un caso di sarcoma primitivo della testa del pancreas.* Policl. (Sez. prat.), 1909, pag. 346.

51. OPIE, Americ. Journ. of. med. Sc., 1901.

52. FRIEDREICH, *Die krankheiten des Pancreas.* Ziemssen's Handbuch der spec. Path. u. Ther., 1878.

53. HANSEMANN, *Die Beziehungen des Pankreas z. Diabetes.* Zeitschr. f. klin. Med., 1894.

54. DIECKHOFF, *Beiträge z. path. Anat. d. Pankreas.* Inaug. Diss. Restock, 1896.

55. BARD e PIC, *Contribution à l'étude Clinique et Anatomo-Patologique du Pancréas.* Revue de Médecine, 1888, pag. 257.

56. CARNOT, *Maladies des glandes salivaires et du pancréas.* Traité de Médecine et de Thérapeutique, vol. XX, pag. 246.

57. DE VECCHI e GUERRINI, *Due casi di sarcoma primitivo del fegato.* Riforma medica, 1901.

58. GEMELLI, *Di un sarcoma primitivo del fegato.* Rivista critica di Clinica medica, 1902.

59. RUBINATO, *Ueber ein Fall v. prim. Lebersark. mit. cirrhose der Leber.* Deutsch. Arch. f. Kl. Med., 1905.

60. DIAMARE, *Studi comparativi sulle isole di Langerhans nel pancreas.* Int. Monatsch. f. Anat. und Phys., 1899.

61. SOBOLEW, *Sur norm. und path. Morph. der innern. Sekretion. d. Bauchspeicheldrüse.* Virckow's Arch., 1902.

62. HERZOG, *Zur Histologie des Pankreas beim Diabetes mellitus.* Virckow's Arch., 1902.

63. KASAHARA, *Ueber das Bindegewebe d. Pankreas bei verscheidenen Krankheiten.* Virckow's Arch., Bd. 143.

64. GUTTMANN, *Beiträge zur Pathologie des Pankreas bei Diabetes.* Virckow's Arch., 1904.

65. REITMANN, *Beiträge zur Pathologie der menschlichen Bauchspeicheldrüse.* Zeitschr. f. Heilkunde, 1905.

66. GONTIER DE LA ROCHE. Thèse de Lille, 1903.

67. SAUERBECK, *Die Langerhansschen Inseln des Pankreas und ihre Beziehung zum Diabetes mellitus.* Ergebnisse d. allg. Path. u. path. Anat., 1904.

68. TIBERTI, *Intorno al modo di comportarsi delle isole del Langherans in seguito alla legatura del condotto pancreatico.* Sperimentale, 1908.

69. LAGUESSE, *Le Pancréas.* Lyon, 1906.

70. KARAKASCHEFF, *Ueber das Verhalten der Langerhans'schen Inseln des Pankreas bei Diabetes mellitus.* Deut. Arch. f. Klin. Med., 1905, Bd. 82.

ID., *Neue Beiträge zum Verhalten der Langerhans'schen Inzeln bei Diabetes mellitus und zu ihrer Entwiklung.* Deut. Arch. f. Klin. Med., 1905, Bd. 87.

71. HERXHEIMER, *Ueber Pankreaszirrhose*. Virckow's Arch., 1906.

ID., *Zur Pathologie des Pankreas*. Verhandlungen der deut. path. Gesellschaft, 1909.

72. RAVENNA, *I carcinomi del pancreas*. Rivista Ven. di Scienza med., 1907.

73. PENDE, *Ulteriore contributo alla questione dei rapporti fra pancreas e diabete*. Tommasi, 1907.

74. MIRALLIÉ, Gaz. des Hôpiteaux, 1893.

75. OSER, *Die Erkrank. des Pankreas*. Spec. Path. u. Ther. Nothnagel, 1898.